



**PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT
SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS OTAK TIKUS WISTAR**

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
Guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**ERICKO HARTANTO LAYMENA
G2A008070**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2012**

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA
KARYA TULIS ILMIAH**

**PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT
SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS OTAK TIKUS WISTAR**

Disusun oleh:

**ERICKO HARTANTO LAYMENA
G2A008070**

Telah disetujui:

Semarang, 3 Agustus 2012

Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II

**dr. Gatot Suharto, Sp.F, M.Kes, S.H
NIP 19520220 198603 1 001**

**Dra. Ani Margawati, M.Kes, PhD
NIP 19650525 199303 2 001**

Ketua Penguji

Penguji

**dr. Erie B.P.S. Andar, Sp.BS, PAK (K)
NIP 19541211 198103 1 014**

**dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF
NIP 19800630 200812 1 002**

PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS OTAK TIKUS WISTAR

Ericko Hartanto Laymena¹, Gatot Suharto², Ani Margawati³

ABSTRAK

Latar Belakang Formalin merupakan bahan yang secara luas digunakan dalam pendidikan dan penelitian, pengawet jenazah dan disinfektan. Saat ini formalin sering disalahgunakan sebagai pengawet bahan tambahan makanan, hal ini bertentangan dengan peraturan menteri kesehatan. Formalin dapat mengganggu keamanan, mutu, dan gizi dari makanan yang telah diatur dalam peraturan pemerintah. Sehingga pada akhirnya akan merugikan konsumen. Dewasa ini terdapat beberapa pustaka dan penelitian mengenai formalin, dan pengaruh formalin terhadap gangguan neurologis secara klinis sudah pernah diteliti. Namun penelitian pengaruh formalin terhadap gambaran histopatologi otak masih belum jelas.

Tujuan Mengetahui perbedaan gambaran histopatologi otak tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu.

Metode Penelitian *true experimental laboratorik* dengan *post test only control group design*. Sampel penelitian adalah tikus wistar jantan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian dibagi secara acak dengan *simple random sampling*. Konsumsi formaldehid 0 ml/hari pada kelompok kontrol; 1/16 dosis lethal (0,019-0,025 ml/hari) pada kelompok I; 1/8 dosis lethal (0,038-0,050 ml/hari) pada kelompok II; ¼ dosis lethal (0,075-0,100 ml/hari) pada kelompok III. Pengumpulan data dilakukan dengan pengamatan langsung gambaran histopatologi otak. Uji hipotesis menggunakan uji *One-Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan uji Post Hoc.

Hasil Nilai rerata jumlah kerusakan sel otak yang tertinggi pada kelompok perlakuan III. Uji ANOVA didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,000$). Uji post-hoc didapatkan perbedaan yang bermakna pada K-I ($p=0,003$), K-II ($p=0,000$), K-III ($0,000$), I-II ($p=0,030$), I-III ($p=0,003$)

Kesimpulan Pemberian formalin peroral dosis bertingkat pada tikus wistar menyebabkan terjadinya perubahan gambaran histopatologi otak. Perubahan struktur histopatologi otak yang terlihat berupa penurunan jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang.

Kata Kunci Formalin, formaldehid, peroral, gambaran histopatologi otak, tikus wistar.

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum FK UNDIP

² Staf Pengajar Bagian Ilmu Kedokteran Forensik FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo No. 16-18 Semarang

³ Staf Pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan FK UNDIP Jl. Dr. Sutomo No. 18 Semarang

THE EFFECT OF 12 WEEKS ADMINISTRATIONS OF PERORAL GRADUAL DOSES FORMALIN ON BRAIN HISTOPATHOLOGICAL PICTURE OF WISTAR RATS

Ericko Hartanto Laymena¹, Gatot Suharto², Ani Margawati³

ABSTRACT

Backgrounds Formalin is an ingredient widely used in education and research, the body preservatives and disinfectants. Formalin is currently misused as food preservative, it is contrary to the regulations from ministry of health. Formalin can interfere with the safety, quality, and nutrients from the foods that have been set out in government regulations, which would ultimately harm consumers. Today there are several references and research on the formalin, and formalin effects of neurological disorders have been investigated clinically. But the study the influence of formalin on brain histopathologic picture remains unclear.

Aims Knowing the histopathological pictures difference of wistar rat brain after peroral gradual dose of formalin administrations for 12 weeks

Methods True experimental laboratory research with post test only control group design. Study sample was male wistar rats that has met inclusion and exclusion criteria and were randomized by simple random sampling. Formaldehyde consumption is 0 ml/day in control group; 1/16 lethal dose (0.019 to 0.025 ml / day) in group I; 1/8 lethal doses (0.038 to 0.050 ml / day) in group II; 1/4 lethal dose (0.075 to 0.100 ml / day) in group III. Data was collected through direct observation of histopathologic picture of the brain. Hypothesis testing using one-way ANOVA test and Post Hoc test afterwards.

Results The highest mean of total brain cells damage was in treatment group III. ANOVA test showed a significant difference ($p = 0.000$). Post-hoc test showed significant differences in K-I ($p=0,003$), K-II ($p=0,000$), K-III ($0,000$), I-II ($p=0,030$), I-III ($p=0,003$)

Conclusion Gradual doses of formalin administration causes histopathological pictures changes in the wistar rat brain. The histopathological change observed in brain structure was a decrease in the number of nerve cells..

Keywords Formalin, formaldehyde, peroral, histopathological picture of the brain, wistar rats.

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum FK UNDIP

² Staf Pengajar Bagian Ilmu Kedokteran Forensik FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo No. 16-18 Semarang

³ Staf Pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan FK UNDIP Jl. Dr. Sutomo No. 18 Semarang

PENDAHULUAN

Bahan kimia merupakan bagian dari kehidupan kita, dengan kemampuannya untuk meningkatkan kualitas hidup atau sebaliknya, membahayakan nyawa kita. Salah satu bahaya bahan kimia adalah efek toksiknya pada saraf, dan sifat ini disebut neurotoksik.^{1,2} Zat yang memiliki sifat neurotoksik ini dikenal dengan nama neurotoksin. Neurotoksin sudah banyak dipelajari baik untuk mengetahui efek toksik pada manusia, atau digunakan untuk mempelajari sistem saraf.²

Data menunjukkan bahwa setiap tahun diperkirakan berjuta-juta orang di dunia sedang terpapar oleh neurotoksin, baik berupa logam zat kimia industri, polutan lingkungan, maupun obat. Kelainan morfologi yang timbul oleh neurotoksin secara umum paling nyata ditemukan di substansia alba berupa nekrosis, demielinisasi, gliosis, dan kalsifikasi.^{1,2,3}

Formalin, yang secara luas digunakan dalam industri, pendidikan dan penelitian, lebih dikenal masyarakat umum sebagai bahan pengawet jenazah dan disinfektan. Namun sejak tahun 2005, ditemukan kasus formalin yang digunakan sebagai bahan pengawet makanan. Penggunaan formalin sebagai bahan pengawet makanan bertentangan dengan PERMENKES RI No 1168/MENKES/PER/X/1999 yang melarang formalin sebagai bahan tambahan pada makanan, dan PP No 28 tahun 2004 tentang keamanan, mutu dan gizi pangan, UU No 7 tahun 1996 tentang pangan serta UU No 8 tahun 1999 tentang perlindungan konsumen.^{4,5,6}

Bahan dasar dari formalin adalah formaldehid (IUPAC: methanal), yang merupakan aldehid paling sederhana dan merupakan hasil oksidasi parsial dari methanol.

Formaldehid memiliki bau khas dan dapat mengiritasi.^{5,7,8,9} *Occupational Safety and Health Administration (OSHA)* menetapkan nilai ambang batas 0.75 *parts per million (ppm)* dalam 8 jam sebagai *Time Weighted Average (TWA)*, 2 *ppm* dalam 15 menit sebagai *Short Term Exposure Limits (STEL)*, 0,5 *ppm* sebagai *Action Level (AL)*. *IDAHO chemical roundup* menyatakan apabila tercium bau formalin, misalnya saat membuka kontainer berisi formalin, maka paparan yang kita terima sudah melebihi nilai ambang tersebut. Pada paparan formaldehid dengan konsentrasi 100 *ppm* dapat membahayakan nyawa secara instan. Anak – anak harus dihindarkan dari paparan formalin mengingat hipersensitifitas dan batas toleransi yang berbeda.^{10,11,12,13}

Otak adalah organ yang berperan untuk fungsi luhur, sensori, memori, motorik, dan fungsi vital lainnya. Seiring dengan perkembangan bayi jumlah neuron relatif tetap, namun sel bertambah ukurannya dan koneksinya. Ukuran otak berhenti untuk bertambah setelah usia 6 tahun. Dengan demikian berarti sel otak tidak dapat berproliferasi apabila terjadi kerusakan.^{14,15,16}

Keracunan formaldehid baik secara akut, maupun kronis, memiliki efek pada sistem saraf pusat. Hal ini didukung dengan adanya gangguan neurologis secara klinis, dan gangguan fungsi luhur, yaitu memori.^{8,9,13}

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai efek pemberian formalin dosis bertingkat selama 12 minggu terhadap gambaran histopatologis otak tikus wistar. Otak dipilih sebagai organ yang diteliti dengan pertimbangan bahwa otak merupakan organ paling sensitif terhadap kekurangan oksigen dan zat toksik.

Waktu pemaparan selama 12 minggu diharapkan efek subakut terlihat pada otak. Penggunaan hewan coba yaitu tikus wistar karena metabolisme tikus wistar tidak jauh berbeda dengan manusia.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *true experimental* dengan pendekatan *post test only control group design*. Hingga Dengan ruang lingkup penelitian meliputi bidang forensik, patologi anatomi. Penelitian ini dilaksanakan dari bulan April 2012 hingga Juli 2012 di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang dan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu berupa skala rasio. Sedangkan variabel terganggunanya adalah gambaran histopatologis otak tikus wistar (yaitu jumlah sel saraf tiap lapangan pandang dengan perbesaran 400X) berupa skala rasio.

Populasi adalah tikus wistar jantan galur murni, umur 3 bulan, berat badan 150-200 gram, sehat, tidak ada kelainan anatomi, dan diperoleh dari Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.

Besar sample ditentukan berdasarkan pedoman WHO tentang penggunaan hewan coba untuk penelitian eksperimental dimana setiap kelompok terdiri atas minimal 5 sampel, sehingga dibutuhkan 20 ekor tikus wistar jantan yang dibagi dalam 1

kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Pengambilan sampel dilakukan dengan *simple random sampling*.

Sampel dibagi dalam 4 kelompok dan diberi dosis formalin : 0 ml/hari pada kelompok kontrol (K); 1/16 dosis lethal (0,019-0,025 ml/hari) pada kelompok 1 (I); 1/8 dosis lethal (0,038-0,050 ml/hari) pada kelompok 2 (II); ¼ dosis lethal (0,075-0,100 ml/hari) pada kelompok 3 (III).

Sebelum diberi perlakuan tikus diadaptasi selama 1 minggu. Formalin disondekan setiap hari selama 12 minggu. Pada akhir masa perlakuan tikus diterminasi dengan cara dislokasi leher. Kemudian organ otaknya diambil dan dilakukan pembuatan preparat untuk melihat gambar histopatologisnya.

Setiap tikus dibuat dua potongan jaringan otak, kemudian dilakukan pembacaan preparat bersama dengan dokter spesialis patologi anatomi didampingi oleh residen patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Kemudian setiap preparat dibaca pada 5 lapangan pandang dengan perbesaran 400X. sasaran pembacaan preparat adalah menghitung jumlah sel saraf otak yang tampak tiap lapangan pandang.

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer dan dilihat distribusinya dengan uji Saphiro-Wilk, dan dilihat varians datanya. Kemudian dilakukan uji One-Way ANOVA untuk parametrik dan uji Kruskal Wallis untuk non parametriknya, Apabila bermakna akan dilanjutkan uji Post Hoc untuk parametrik dan uji Mann Whitney untuk non parametriknya.

HASIL

Adaptasi dilakukan sejak tanggal 8 April 2012 hingga tanggal 15 April 2012.

Perlakuan pada masing-masing kelompok dilakukan selama 12 minggu (84 hari).

Tidak ada sampel yang dieksklusi sampai hari terakhir pengamatan. Pada tanggal 10

Juli 2012 semua sampel dislokasi leher, diambil organ otaknya untuk dibuat sediaan

preparat histopatologis dan dilakukan pengamatan serta penghitungan jumlah sel

saraf otak dengan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x.

Tabel 1 Jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang pada sediaan histopatologis otak tikus wistar yang diberi formalin peroral bertingkat selama 12 minggu

Kelompok	Jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang ke-					Total
	1	2	3	4	5	
K (tikus 1)	70	110	193	158	143	674
K (tikus 2)	140	130	150	161	139	720
K (tikus 3)	133	149	107	152	140	681
K (tikus 4)	154	177	146	167	132	776
K (tikus 5)	154	184	171	152	125	786
I (tikus 1)	141	149	147	97	143	677
I (tikus 2)	131	151	152	142	107	683
I (tikus 3)	91	104	87	93	130	505
I (tikus 4)	136	118	142	125	111	632
I (tikus 5)	160	126	114	110	81	591
II (tikus 1)	125	111	116	76	77	505
II (tikus 2)	172	114	129	101	73	589
II (tikus 3)	128	111	103	105	96	543
II (tikus 4)	128	106	103	99	94	530
II (tikus 5)	98	144	123	95	88	548
III (tikus 1)	95	107	95	92	112	501
III (tikus 2)	79	112	95	98	127	511
III (tikus 3)	132	115	116	105	84	552
III (tikus 4)	66	123	50	141	97	477
III (tikus 5)	106	126	144	82	45	503

Dari tabel 1 didapatkan rerata dan simpang baku semua sampel adalah 599 (97.19952) jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang.

Tabel 2 Ukuran pemusatan data dan ukuran penyebaran data jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang pada sediaan histopatologis otak tikus wistar yang diberi formalin peroral bertingkat selama 12 minggu

Kelompok	Jumlah sel saraf otak yang teramati tiap lapangan pandang
Kontrol	727,4 ± 52,094
Perlakuan I	617,6 ± 73,142
Perlakuan II	543,0 ± 30,635
Perlakuan III	508,8 ± 27,280

Dari tabel 2 dapat dilihat bahwa rerata sel saraf otak tiap lapangan pandang tertinggi terdapat pada kelompok Kontrol, dan rerata sel saraf otak tiap lapangan pandang terendah terdapat pada kelompok Perlakuan III. Terdapat penurunan rerata jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang dari kelompok Kontrol hingga kelompok Perlakuan III.

Distribusi data jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang dengan uji normalitas Shapiro-Wilk didapatkan normal ($p > 0,05$). Karena distribusi data yang normal selanjutnya dilakukan analisis dengan uji One Way ANOVA, dan didapatkan bahwa varian data normal ($p > 0,05$) sehingga hasil uji anova akan bernilai valid.

Uji One Way ANOVA pada nilai jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan paling tidak terdapat perbedaan jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang yang bermakna pada dua kelompok. Selanjutnya dilakukan uji post hoc.

Tabel 3 Hasil uji Post Hoc pada setiap kelompok

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Perlakuan I	0,003*	-	-
Perlakuan II	0,000*	0,030*	-
Perlakuan III	0,000*	0,003*	0,2900

*) ada perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$)

Tabel 3 menampilkan hasil uji post hoc yang menggambarkan terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok K-I, K-II, K-III, I-II, I-III.

PEMBAHASAN

Formaldehid endogen akan segera dimetabolisme oleh sistem enzim yaitu enzim *Gluthathione-dependent Formaldehyde Dehydrogenase* (FDH) atau dikenal dengan Alkohol dehidrogenase 5 (ADH 5) bersama dengan *S Formyl Gluthathione Hydrolase*, juga ada bantuan dari enzim *hydrogen peroxide* atau dikenal sistem katalase. Formaldehid dimetabolisme menjadi asam format yang kemudian dioksidasi menjadi format dan ion hidrogen masuk dalam siklus karbon melalui tetrahidrofolat.¹⁷ setelah itu asam format masuk ke jalur asam sitrat dimana format dapat digunakan untuk kebutuhan energi, yang akhirnya melepaskan karbon dioksida dan air. Sedangkan kelebihan asam format dalam tubuh akan diekskresikan melalui urin.¹⁸

Penelitian mengenai efek formalin menunjukkan bahwa metabolit formalin mampu menghambat enzim heksokinase dan cholinesterase. Juga menghambat proses oksidasi suksinat, dan glikolisis anaerobik. Pada tingkat sel, asam format menghambat enzim sitokrom oksidase sehingga menyebabkan hipoksia histotoksik dan menyebabkan penumpukkan asam.¹⁹⁻²¹

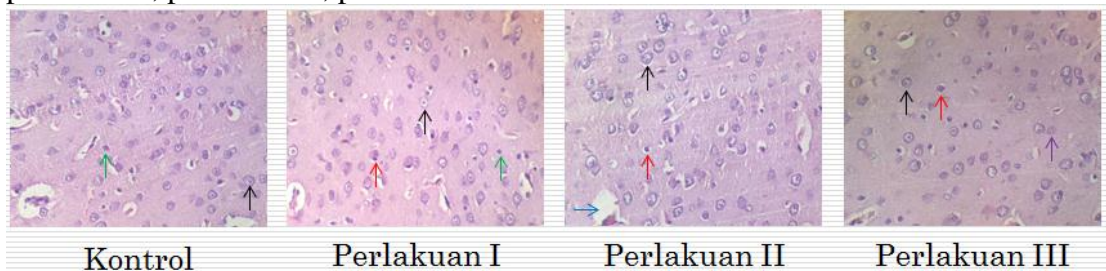
Sedangkan penelitian mengenai perubahan histopatologis pada sel otak akibat paparan formaldehid yang telah dilaporkan adalah pembesaran mitokondria, pembesaran axon, kerusakan myelin, fragmentasi inti pada putamen, globus palidus, dan claustrum.²² Peneliti lain pernah menyatakan adanya kerusakan hipokampus.^{23, 24} Kerusakan-kerusakan tersebut diduga karena penghambatan mekanisme respirasi oksidasi yang menyebabkan penurunan ATP yang berakhir pada kematian sel yang disebut nekrosis.

Pada penelitian ini ditemukan perubahan gambaran histopatologis yaitu penurunan sel saraf otak tiap lapangan pandang. Rerata jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang tersebut semakin menurun dengan bertambahnya dosis formalin yang diberikan. Jumlah kerusakan yang paling besar terdapat pada kelompok III yang diberi formalin $\frac{1}{4}$ dosis lethal yaitu 200mg/kgBB (0,075-0,100 ml/hari). Hasil pengolahan data perhitungan jumlah sel saraf otak antara kelompok perlakuan II dan perlakuan III menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Hal ini bisa diakibatkan juga oleh faktor-faktor yang mempengaruhi hasil penelitian seperti daya tahan dan kerentanan hewan coba; faktor stress hewan coba yang dapat disebabkan oleh kondisi

kandang, pakan, dan minum yang kurang sesuai standar; pengaruh zat atau penyakit lain.

Adapun beberapa keterbatasan dalam penelitian ini adalah sampel dalam penelitian ini menggunakan besar sampel minimal sehingga faktor peluang masih berpengaruh. Keterbatasan dalam pembuatan preparat adalah tidak tersedianya alat untuk melakukan pemotongan organ secara makroskopis dengan tepat. Sedangkan keterbatasan dalam pembacaan preparat adalah kesukaran dalam membedakan glia dengan neuron.

Gambar 1 Gambaran histopatologis otak tikus wistar pada kelompok kontrol, perlakuan I, perlakuan II, perlakuan III



panah hitam adalah sel saraf ; panah hijau adalah glia ; panah merah adalah sel saraf yang piknotik ; panah biru adalah pembuluh darah

SIMPULAN

Terdapat perubahan gambaran histopatologis sel otak tikus wistar setelah diberi formalin peroral dosis bertingkat. Terjadi kerusakan berupa penurunan jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang karena pemberian formalin peroral dosis bertingkat. Penurunan jumlah sel saraf otak tikus wistar sebanding dengan peningkatan dosis formalin yang diberikan. Terdapat perbedaan yang bermakna jumlah sel saraf otak tiap lapangan pandang antar kelompok perlakuan. Terdapat perbedaan bermakna

antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Juga terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan, kecuali antara kelompok perlakuan II dengan kelompok perlakuan III.

SARAN

- 1) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian formalin peroral pada area-area tertentu di otak
- 2) Perlu dilakukan penelitian pengaruh pemberian formalin pada otak dengan dosis yang lebih bervariasi dan waktu pengamatan yang berjenjang
- 3) Penggunaan formalin harus dibatasi dan diawasi peredarannya karena toksisitasnya, yang salah satunya adalah sebagai neurotoksik
- 4) Perlu adanya penelitian untuk membandingkan neurotoksisitas formalin peroral dengan formalin inhalan

DAFTAR PUSTAKA

1. Douglas CA, Thomas JM, William MV, Doyle GG. Toxic response of the nervous systems. In: Klaassen, Curtis D. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons Sixth Edition. United States of America: McGraw-Hill; 2001: p.535-63.
2. Environmental Protection Agency. Final report: Principles of neurotoxicity risk assessment; Notice [600Z94001]. C1994. Available from: URL: <http://nepis.epa.gov>
3. Robbins SL , Kumar V, Cotran RS. Robbin's Basic Pathology 7th edition. Philadelphia and London: W.B. Saunders Company ;2004. p.938

4. CP-Bulletin Service No 73 [Homepage on the internet]. C2006. Available from:
URL: <http://www.ciptapangan.com>
5. Occupational Safety and Health Division of North Carolina Department of Labor.
A guide to formaldehyde [31]. No date [update 2009 May]. Available from:
URL: <http://www.nclabor.com>
6. Galli Cl, Restani P. Oral toxicity of formaldehyde and its derivatives. Med J Italy
[10.3109/10408449109019569]. 1991. Available from: URL:
<http://informahealthcare.com>
7. Formaldehyde [Homepage on the internet]. c2008 [reviewed 2008 july 11].
Available from: URL: <http://www.pathology.med.umich.edu>
8. U.S. Department of Labor. OSHA fact sheet [Homepage on the internet]. c2002.
Available from: URL: <http://www.nmsu.edu>
9. Formaldehyde [Homepage on the internet]. No date [update 2011 September].
Available from: URL: <http://www.en.wikipedia.org>
10. Idaho Chemical Roundup. Formaldehyde and formalin. No Date. Available from:
www.adm.idaho.gov
11. Penn State Environmental and Health Safety. Alternatives to formalin. c2010.
Available from: URL: <http://www.ehs.psu.edu>
12. U.S. Department of Labor. Program highlights fact sheet No. OSHA 92-27. No
date. Available from: URL: <http://www.ehs.okstate.edu>
13. Virginia Commonwealth University Office of Environmental Health and Safety
Chemical or Biological Safety Section. Formaldehyde policy. No date [update
2009 Oct]. Available from: URL: <http://www.vcu.edu>
14. Lundbeck Institute. Brain atlas. No date. Available from: URL:
<http://www.brainexplorer.org>
15. Human anatomy, the brain. No date. Available from: URL:
<http://www.enchantedlearning.com>
16. Susunan sistem saraf; fungsi dasar sinaps, substansi transmitter. In: Guyton AC,
Hall JE. Fisiologi Kedokteran. Jakarta: EGC Medical Publisher. 2008: p.580-96

17. Koppel C Baudisch H, Schneider V, Ibe K. Suicidal ingestion of formalin with fatal complications, *Intensive Care Medicine* 1990; 16: 212-14
18. Boeniger MF. Formate in urine as a biological indicator of formaldehyde exposure, a review. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1987; 48(11): 900-08.
19. McMartin KE, Martin – Amat G, Makar AB, Tephly TR. Methanol poisoning. Role of formate metabolism in the monkey. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1977; 201 (3) : 564 – 72
20. Heck HD, et al. Methanol. *Journal of Applied Toxicology* 1994; 14 (4): 309 – 13.
21. Witek TJ, TosumT. Formaldehyde concentration in the blood of humans and fisher 344 rats exposed to formaldehyde under controlled conditions. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1985; 46 (1): 1-3.
22. Seth Love, et al. *Greenfield's Neuropathology Eight Edition* London: Hodder Arnold Publishers; 2008: p.701-05.
23. Sistem saraf pusat dan saraf tepi. In: Sarjadi. *Patologi Umum dan Sistematis* Underwood, J.C.E. Edisi 2 Volume 2. Jakarta: EGC; 1996: p.855-912.
24. Songur A, et al. The effects of the inhaled formaldehyde during the early postnatal period in the hippocampus of rats: a morphological and immunohistochemical study. *Neuroscience Research Communications* [10.1002/nrc.10093]. 2003[cited 2004 Jan 6]; 33(3): 168-78. Available from: [URL: http://onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com)